

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):



BLACK BORDERS

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS



BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS

- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt. .
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Sj Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62		7043-4C	
A 61 K 31.34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405.12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C	

(全 21 頁)

⑨アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

①特 願 昭58-5144

②出 願 昭58(1983)1月13日

優先権主張 ③1982年1月15日米国(US)
④339344

⑤発 明 者 ゲイリー・エイ・コツベル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・サンセツ

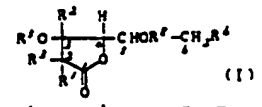
⑥出 願 人 ト・レイン7823番地
イーライ・リリー・アンド・カンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イースト・マツカーティ・ストリート
307番

⑦代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

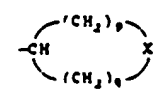
明 細 書

1. 発明の名称
アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲
(1)式(I)で表わされる化合物およびその製法上許容される塩。

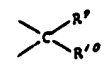


(式)中、R¹およびR²は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。
R³はOH、NH₂またはOR⁶を意味す。
R⁴およびR⁵はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、
-CH₂(C₁-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₁-C₁₂)アル
キニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アル
キル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₁₂)アルキル、
SO またはSO₂を意味す)または



(Xは硫記と同義語であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、このR⁴およびR⁵は非置換または/或るしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₁₂)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₁₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₁₂)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されているもの。

R⁶はH、F、またはOR⁷を意味す。
R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキル、およびベンジルから選ばれた基を意味すか、またはR⁷およびR⁸が一緒になつて式



(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₁₂)アルキル、ニトロ、CF₃および(C₁-C₁₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されている(C₁-C₁₀)アルキル基を意味するか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同義語を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R^1 または R^2 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6) R^1 が OR^3 で、 R^2 および R^3 が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

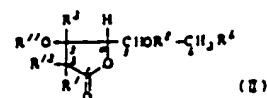
(7) R^1 が OR^3 で、 R^2 と R^3 が一緒になって式



(式中、 R^3 および R^3 は前記と同義語を及ぼす)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

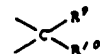
(8) R^1 が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(9) (10) 下記式 (II)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 は H、F、または OR^3 を及ぼす。

R^4 および R^4 はそれぞれ H、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^3 および R^3 が一緒になって式

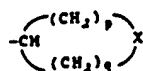


(式中、 R^3 および R^3 はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（/ 個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同義語を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

R^1 は H または R^1 を及ぼし、 R^2 は OH、 OR^3 または NH_2 を及ぼす。但し、 R^1 が H 以外の場合は R^2 は OH である。

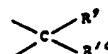
R^3 および R^3 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を及ぼす) または



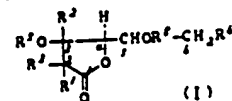
(X は前記と同義語であり、p と q の合計は / ~ である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の R^1 および R^2 は非置換かまたは / 個もしくは2個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタリイ / 個から選ばれた基で置換されていてもよい。7で表わされる化合物を、式 R^1Z または R^2Z (Z は炭素を及ぼし、 R^1 および R^2 は前記と同義語である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(1) R^1 が H 以外であり、 R^3 が OR^3 を及ぼし、 R^3 および R^3 が一緒になって式

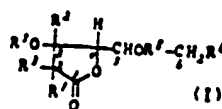


(式中、 R^3 および R^3 は前記と同義語である) で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を酸加水分解して (I) 式



(式中、 R^1 は OH、 NH_2 または OR^3 を及ぼす。 R^2 は水素を及ぼす。 R^3 、 R^3 、 R^3 および R^4 は前記

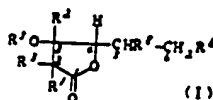
同置換である。但し、 R^3 は水素である。) で置換される化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同置換を変わり、 R^5 および R^6 は同置換を変わり、) で置換される化合物を製造する方法。

前記 R^5 または R^6 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(II)記載の方法。

(II)活性成分として (I) 式で置換される化合物およびその製薬上許容される塩を、1種以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

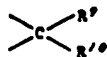


(式中、 R^5 および R^6 は共に水素を置換するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 γ -(C_1-C_3)アルキルアミノまたはフルイードから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^5 はH、F、または OR^6 を置換す。

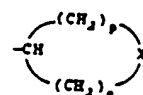
R^5 および R^6 はそれぞれH、(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を置換するか、または R^5 および R^6 が一基になつて式



(式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ、Hを置換するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、(C_1-C_3)アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および(C_1-C_3)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C_1-C_{10})アルキル基を置換するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を置換す)を置換す。但し R^5 および R^6 の少なくとも一方はHではない。) で置換される基を置換す。)

R^5 はOH、 NH_2 または OR^6 を置換す。

R^5 および R^6 はそれぞれ(C_1-C_{12})アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^7)_n-Y-R^8$ (nは0から12、YはO、Sまたは硫結合を置換す。 R^7 はHまたは(C_1-C_3)アルキルおよび R^8 は(C_1-C_6)シクロアルキル、(C_2-C_6)シクロアルケニル、(C_7-C_{12})ビシクロアルキル、(C_7-C_{12})ビシクロアルケニルまたはアリールを置換す)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X-(C_1-C_{12})アルキル (XはO、CO、S、NH、N(C_1-C_3)アルキル、SOまたは SO_2 を置換す)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である) で置換される基から選ばれた基を置換し、この R^5 および R^6 は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C_1-C_3)アルコキシカルボニル、フェノキシ、 CF_3 、(C_1-C_3)アルコ

3発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および尿管炎阻害性を示す化合物に関する。

尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腎臓増殖、尿管癌、乾癆、ラウマ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

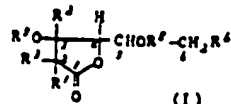
自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分つている(T. H. Macpherson, "尿管形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 212: 374-375(1976年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、破骨細胞、骨吸収の役目を行う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の尿道の尿管形成阻害および尿管炎阻害化

化合物が商業的で提供されることが望ましい。

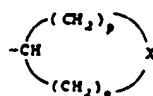
本発明は異性体混合物および異性体純物を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許される塩を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 は OH, NH_2 または OR^5 を意味する。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (X は O, CO, S, NH, N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を意味する) または

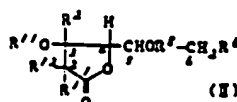


(X は前記と同義項であり、p と q の合計は 1-

ニルは前記と同義項を意味する) を意味する。但し R^4 および R^5 の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を意味する。]

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



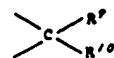
(R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同義項である。 R^1 は H または R^2 (前記で定義) を意味し、 R^3 は OH, OR^5 (前記で定義) または NH_2 を意味する。但し、 R^3 が H 以外の場合は R^3 は OH である。) で表わされる化合物を、式 R^6Z または R^6Z' (式中 Z はトリートル、メシルまたは硫酸ジアルキル塩基などのハロゲンまたはハロゲン塩酸塩基を意味し、 R^6 および R^7 は前記と同義項である) で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b) R^1 が H 以外であり、 R^4 が OR^5 を意味し、 R^5

である) で表わされる基から選ばれた基を意味し、C の R^1 および R^2 は非置換または/もしくはは2個の Cl, Br, F, I, (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フエノキシ, OH, CF_3 , (C_1-C_2) アルコキシ, ニトロ, $-CN$, $-SO_2H$, $-PO_3H_2$, $\text{ジ}(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されている) もよい。

R^5 は H, F, または OR^6 を意味する。

R^6 および R^7 はそれぞれ H, (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^6 および R^7 が一緒になって式



(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ、H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ, (C_1-C_2) アルコキシ, ニトロ, CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されている) (C_1-C_{10}) アルキル基を意味するか、または、置換されている) 置換フェ

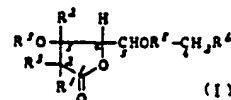
ニルが一緒になって式



(式中、 R^6 および R^7 は前記と同義項である)

で表わされる基を意味する (II) 式の化合物を加水分解して (I) 式で表わされる化合物 (但し R^1 および R^2 は水素を意味する) を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既述として用いる (I) 式の化合物およびその製造上許される塩を提供することである。

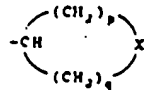


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 は OH, NH_2 または OR^5 を意味する。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^6)_n-Y-R^7$ (n は 0 から 12, Y は O, S または単結合を意味する、 R^6 は H または (C_1-C_2) アルキル および

R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_9-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_9-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアラル基を成す、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-\text{X}-(C_1-C_{12})$ アルキル (X は O , CO , S , NH , $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキル、 SO または SO_2 を成す)または



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で成される基から選ばれた基を成す、この R^9 および R^{10} は非置換または1個もしくは2個の Cl , Br , F , I , (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H , F , または OR^7 を成す。

R^7 および R^8 はそれぞれ H , (C_1-C_{12}) アルキル

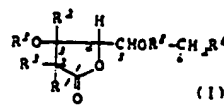
およびベンジルから選ばれた基を成す、または R^7 および R^8 が一緒になって式



(式中、 R^7 および R^{10} はそれぞれ、 H を成す、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_8) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を成す、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を成す)を成す、但し、 R^7 および R^{10} の少なくとも一方は H ではない。)で成される基を成す。]

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

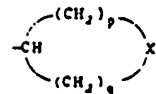


(式中、 R^6 および R^7 は共に水素を成すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^1 は OH , NH_2 または OR^5 を成す。

R^6 および R^7 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(\text{CHOR}^{12})_n-\text{Y}-\text{R}^{10}$ (n は0から12、 Y は O , S または硫結合を成す、 R^{12} は H または (C_1-C_8) アルキルおよび R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_9-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_9-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを成す)、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-\text{X}-(C_1-C_{12})$ アルキル (X は O , CO , S , NH , $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキル、 SO または SO_2 を成す)または

(以下余白)



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で成される基から選ばれた基を成す、この R^6 および R^7 は非置換または1個もしくは2個の Cl , Br , F , I , (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H , F , または OR^7 を成す。

R^9 および R^{10} はそれぞれ H , (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を成すか、または R^9 および R^{10} が一緒になって式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を成す、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_8) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アミルから置換された基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_6H_5) アリル基を置換するかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を及ぼす)を置換す。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で置換される基を置換す。))

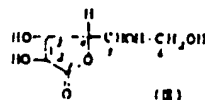
(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエノール酸を置換す。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエノール酸を置換す。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを置換す化合物はスコルバイン酸(scorbamic acid)のエノール酸を置換す。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたはFを置換す化合物は、デオキシアスコルビン酸のエノール酸を置換す。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた市販法で以後の式(III)の化合物を称することにする。

(以下余白)

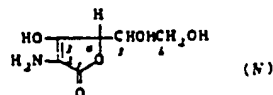
115C53-131978 (8)
(III)式で表わすことが出来る。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

- $C_6(R)C_2(S)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-アスコルビン酸
- $C_6(R)C_2(R)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-イソアスコルビン酸
- $C_6(S)C_2(R)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-アスコルビン酸
- $C_6(S)C_2(S)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-イソアスコルビン酸
- L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アクト-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキシ-4-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

- $C_6(R)C_2(S)$ -3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-スコルバイン酸
- $C_6(R)C_2(R)$ -3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-スコルバイン酸

としても、3位と3位のヒドロキシル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が3位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と3位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～20℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい溶媒はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または4位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（4-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（4-アスコルビン酸）のよりアセトニド（IV）式におい

てR¹とR²が一緒になつて、（4-アスコルビン酸）を形成している）をアルキルとし、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニドを除去することにより特に純粋な形で得られ得る。この方法により3位および/または3位のエーテル基に影響を与えずにアセトニドを部分的に加水分解できる。

出発物質である（IV）式で表わされるアセトニドおよびアセトニドは、ジメチルまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のアルキル（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

アスコルビン酸のエーテル、アセトニドおよびアセトニドはアスコルビン酸とイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、以上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているため3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-α-ブチル-4-アスコルビン酸（化合物1）

4-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.5g）、ヨウ化ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、両相クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ブチル-4-アスコルビン酸が沈殿するのでこれを採取し、酢酸エチル（500ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混合して、3～5mmの厚さの層を敷いたガラス管に充填し、シリカゲルを約20分間を要して層に充填し、更に3～5mmの厚さの層を敷いた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカゲル沈殿乾燥混合物をヘキサンと混合し、この溶液をカラムの最上部に逐層に加えた。次に、ヘキサンに溶解したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が層に詰まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状のシリカ（3～5mm）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1：1溶液（8ml）をカラムに通じたが、所望の4-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3：1溶液（4ml）を溶媒としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。母核や置換基等と、3-0-6-ブチル-4-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.45; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 31.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 30.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-4-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-4-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.48

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カルボキシ-6-ヒドロキシ)-4-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 54.66; H, 7.83

実測値: C, 54.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-6-ペンタデシル-4-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=4-アスコルビン酸/5.29から3.69

2,3-ジ-(0-6-ペンタデシル)-4-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.44; H, 11.28

収量: 1.24%

3-0-(2-プロキソキシル)-4-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 54.55; H, 6.19

実測値: C, 54.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 236 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-8-デシル-4-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=4-アスコルビン酸/3.09から2.83%

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロポキシベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=4-アスコルビン酸/2.69から1.86%

計算値: C, 48.24; H, 3.80; Br, 22.15

実測値: C, 48.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa=10.30

3-0-(3-フルオロベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=4-アスコルビン酸/2.29から4.19%

計算値: C, 54.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 54.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-4-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フタルイデエチル)-4-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(6-ヘキサデシル)-4-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa=11.10

赤外線スペクトル: 1730, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ-(0-6-ヘキサデシル)-4-ア

1-アスコルビン酸 (化合物13)

計算値: C, 73.03; H, 11.61; O, 15.36

実測値: C, 72.92; H, 11.88; O, 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定による基盤し

3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物14)

計算値: C, 66.63; H, 10.31

実測値: C, 66.37; H, 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),
334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物17)

計算値: C, 67.26; H, 10.35

実測値: C, 67.42; H, 10.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
(297, 98, 63)

3,3'-ジ- α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 125, 89

3-O-(α -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物22)

計算値: C, 52.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 52.71; H, 4.21; Cl, 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

^{13}C NMR: δ 170.36, 150.09, 132.62,

132.52, 129.33, 129.42, 119.73, 74.63,

71.06, 62.58, 61.82

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 17.05

実測値: C, 50.59; H, 3.40; F, 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

^{13}C NMR: δ 170.32, 149.94, 119.83, 74.66,

71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C, 74.07; H, 11.84

実測値: C, 74.34; H, 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アコシル-L-アスコルビン
(化合物19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1705, 1758,
3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化
合物20)

計算値: C, 52.65; H, 5.30

実測値: C, 52.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),
228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物21)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.77; H, 4.10; Cl, 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イ
オン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,3-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物25)

計算値: C, 61.22; H, 6.17

実測値: C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イ
オン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ
ン酸 (化合物26)

計算値: C, 67.23; H, 10.4

実測値: C, 67.1; H, 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840,
2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-O- α - β -D-アスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.0; H, 5.8; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

2-O-(3-リノールアルノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸・塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 63.3; H, 10.2; N, 2.5

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸メチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸メチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸メチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル- β -D-ベンジル-D-アスコルビン酸を得た。最終収量: 254 mg。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 53, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)- β -D-ベンジル-D-アスコルビン酸 (化合物30)

112458-131978 (12)

C, 64.4

実測値: C, 63.9; H, 10.3; N, 2.6

C, 64.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物31)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル- β -D-ベンジル-D-アスコルビン酸 (化合物32)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), β -D-ベンジル-D-アスコルビン酸 (化合物33) (1.5 g), ナトリウムメトキシ (2.24 g) およびヨウ化 α -ブチル (10.5 g) で反応液を調製した。これを室温で約7.5時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.6; H, 5.6

実測値: C, 59.3; H, 5.4

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル- β -D-ベンジル-D-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水溶液 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて室温で攪拌した。約1.5時間後に生成物のおよそ50-60%が沈んでいることがTLCにより分った。そこで、反応液を室温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジル-D-アスコルビン酸への交換が実質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

所およびその塩の物理化学的測定法により、実例
例1の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

実例4

5,6-O-(1-ベンジリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物33)

アスコルビン酸(8.92g)をトリイタラン
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200
g)をつつくり加え、得られた混合物を1時間攪
拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml、
10.4g)を加えて、常温で約34時間攪拌し、
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し
た木炭で処理し、セロロースでろ過した。酢酸を
濃縮すると、5,6-O-(1-ベンジリデン)-L-ア
スコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 52.09; H, 4.58

実測値: C, 52.19; H, 4.34

収量=1.23g

上記の方法で調製される他のアセトール類と1、

114658-131978 (13)

では次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L-
アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1735, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 327.8

5,6-O-ウンデシリデン)-L-アスコルビン
酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2840,
2920 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.48

マス・スペクトル: M^+ = 327.8

実例5

5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-ア
スコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(8.8g)をトリイタラン
(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセト
ン(500ml)で反応液を調製し、常温で1夜攪
拌して、トルエン-ノルチル(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗浄した。
洗淨物(600ml)を採取し、溶媒を真空除去し
た。アセトンを加え、固形生成物を採取した。こ
の結晶をトルエンで洗浄して、5,6-O-(1-
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収
した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状
は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000,
3250 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製さ
れる。

5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-
L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ベンジル-2-フェニルエタ
リデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 66.5; H, 5.4

実測値: C, 66.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下空白)

112658-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で高純し得る塩のナトリウム塩として
は次のようなものが得られる。

3-O-(2,3-ジメチルブタジエン-5-yl)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物40)
 決定: $pK_a = 10.39$

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1750, 3340 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-ブチル-4-ヒドロキシエチル)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物41)
 決定: $pK_a = 10.32$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: $\nu 1710, 1780, 3220 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(エトキシカルボニルエチル)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物42)
 赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1760, 3000, 3340 \text{ cm}^{-1}$

実施例6

3-O-(2-オクタデシル-5,6-epoxy-1-methylpyridine)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物39)の調製

5,6-epoxy-1-methylpyridine (20g), ナトリウムメタレート (3g), 臭化n-オクタデシル (3.9g) および DMF (400ml) で調製した反応液を常温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる所望の3-O-(2-オクタデシル-5,6-epoxy-1-methylpyridine)を調製した。クロマトグラフィー後、精製した3-O-(2-オクタデシル-5,6-epoxy-1-methylpyridine)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: $\nu 1703, 1760, 2870, 2930 \text{ cm}^{-1}$

決定: $pK_a = 11.4$

決定: $pK_a = 9.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物43)
 決定: $pK_a = 10.31$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: $\nu 1693, 1763, 2990 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(2-プロキエトキシエチル)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物44)
 計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

決定: $pK_a = 10.4$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1770, 3010, 3300 \text{ cm}^{-1}$

2,3-リ-0-(2-オクタデシル-5,6-epoxy-1-methylpyridine)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物45)

決定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

2,4-ビス-O-(4-シアノブチル)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物46)
 決定: 測定できる基無し

決定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1750, 2260, 3000 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物47)
 赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1765, 2905, 2940, 3003, 3063 \text{ cm}^{-1}$

決定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)-5,6-epoxy-1-methylpyridine (化合物48)
 決定: $pK_a = 10.10$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360,
 3420 cm^{-1}

3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-
-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビ
ン酸 (化合物49)

計算値: C, 62.7; H, 6.3

実測値: C, 59.9; H, 5.7

赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380,
 3420 cm^{-1}

測定: $\text{pKa} = 1.07$

マス・スペクトル・ピーク: 350, 335

3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-
クロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸

(化合物50)

計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 2.1

実測値: C, 64.5; H, 9.3; O, 12.0; Cl, 2.3

測定: $\text{pKa} = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 502, 453

赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}

3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化
合物51)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870,
 2940 cm^{-1}

測定: $\text{pKa} = 1.09$

マス・スペクトル・ピーク: 426, 411

2,3-ジ-O-6-ペンタデシル-5,6-O-
(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物52)

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885,
 2940 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 636, 621

3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-
-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン
酸 (化合物53)

計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 2.9

実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 2.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1740, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309

2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,
4-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物54)

マス・スペクトル・ピーク: 446, 431

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250,
 2910, 3000 cm^{-1}

2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物55)

赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950,
 3020 cm^{-1}

測定: 測定する基無し

マス・スペクトル・ピーク: 424, 409

3-O-(1-ノルヒドロキシウンデシル)-5,
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物56)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2910

3540 cm^{-1}

測定: $\text{pKa} = 1.079$

マス・スペクトル: M^+ 387

3-O-(4-シアノアザル)-5,6-O-(
1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (
化合物57)

測定: $\text{pKa} = 1.040$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000,
 3515 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 397, 282

3-O-1チル-5,6-O-(1-ノルチルエ
チリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 2.3-2.4 (2-重線, 6H), 3.7-
 4.5 (多重線, 7H)

3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 0.82 (三重線, 3H), 1.3-1.5 (5

3-O- α -ヘキサシル- β -D-グルコピラノシド-(1 \rightarrow 3)- α -D-グルコピラノシド- β -D-グルコピラノシド (化合物60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ 0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O- α -デシル- β -D-グルコピラノシド-(1 \rightarrow 3)- α -D-グルコピラノシド- β -D-グルコピラノシド (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 348

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ 0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O- α -ドデシル- β -D-グルコピラノシド-(1 \rightarrow 3)- α -D-グルコピラノシド- β -D-グルコピラノシド (化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 1.38 (一重線, 3H), 1.6-4.72 (多重線, 8H)

実施例7

2-O-ベンジル-3-O- α -ヘキサデシル

- β -D-グルコピラノシド (化合物63) の調製

3-O- α -ヘキサデシル- β -D-グルコピラノシド (0.975g) を無水DMF (2.5ml) に溶解した。この溶液を、窒素置換器、乾燥剤の管および追加用漏斗を装備した50ml容の3片付丸底フラスコに入れたNaH (2.45g, 100mmol) の無水DMF (10ml) 懸濁液に、室温で過剰量約40%の割合で加えた。反応液を25分間 (H_2 の発生が止まるまで) 攪拌すると、3-O- α -ヘキサデシル- β -D-グルコピラノシドの2倍のヒドロキシのナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル (0.295g) の無水DMF (2ml) 溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液 (食塩水) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を本液で濃縮し、伊通して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、蔗糖素として酢酸エチル-トルエン (1:1) を用いたシリカゲル60のフロ

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、母液を除去すると、精製した2-O-ベンジル-3-O- α -ヘキサデシル- β -D-グルコピラノシドを含む黄色のろう状固形物 (694mg) を得た。収率: 6.1%。

計算値: C, 70.99; H, 9.65

実測値: C, 71.05; H, 9.63

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.35 (一重線, 3H), 1.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 452, 398, 338, 395, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}

血管は(成長過程の一環として)血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができると、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子阻害作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

血管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683キリス肝油 (Morbis hepatoma) から調製する。このペレットを1%フィコール (Ficoll) (7-8%) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの沈降による染色の標準に対して2-10本の蝟血血管 (serpentine vessels) が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの血管形成因子の量を、誘引される蝟血血管の数が2-10本の蝟血管内になるように高低させて調整する。

次に、体重20-25gの15 SPF/ND4系統雄マウスの各々の左側を剥毛し、5区づつの3群に分ける。第1群には、1%フィコールで希釈したライソゾームミトコンドリア調製液 (0.20cc) を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被験化合物を酢酸エチルに溶解または懸濁した液 (0.5cc) を腹腔内投与する。この最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

五、



(X)

化合物番号	R ¹	R ²	収率 (%)	比重量 (mg/L)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	34	150-300
3	4-クロル	H	39	25-300
4	3-クロベンジル	H	74	300
7	3-クロロベンジル	H	52	25
8	10-クロロフェノール	H	41	25
9	4-クロル	H	50	300
10	4-クロル	4-ベンゾチオ	38	25-300
11	2-クロロエチル	H	34	300
12	3-クロロプロピル	H	48	300
13	2-クロロイソプロ	H	55	300
14	4-クロル	H	31	25
15	4-クロル	4-ベンゾチオ	13	25-150
17	4-クロル	H	82	25-300
18	4-クロル	4-ベンゾチオ	52	25
21	3-クロベンジル	H	41	25
22	4-クロベンジル	H	34	25-300
23	3-クロロベンジル	H	53	25-300
24	3-クロベンジル	H	34	25
25	2,3-ジクロロ	H	47	25-300
10	2,4-ジクロ	H	55	25

$$\text{增长率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{计划期(列)指标}}{\text{基期(基)指标}} \right) \times 100$$

〔式中， \bar{n} とは懸濁液の平均度を表す〕

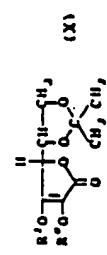
下記の図ノ如ク、第2度、第3度に試験結果を示す。

例 1 炭は (1) 式において R^2 とは H が炭に結合する化合物に關し、例 2 炭は R^2 と R^2 とで α -ノルボルネン系を形成する化合物に關し、例 3 炭は R^2 と R^2 とがベンゼン系その他の系を成する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-O- α -ナフト
ゲシル- γ -O-(1-ノルチステリデン)-
L-アスコルビン酸の、通常による異容形成を起
する用途について種々の用量を用いて試験した。
その試験結果を例として示す。

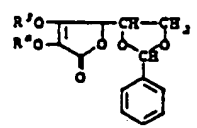
(以下空白)

表 3 表



化合物番号	R ¹	R ²	平均阻移率(%)	投与量範囲(mg/kg)
36	H	H	48	10
37	o-エチルフェニル	H	38-62	25-300
41	2-フェニルエチル	H	30	120
42	エトキシエチル	H	12	10
44	2-プロポキシエチル	H	71	300
45	o-エチルフェニル	o-エチルフェニル	18-82	25
46	4-エチルフェニル	4-エチルフェニル	47-53	25-150
47	4-フェニルプロピル	4-フェニルプロピル	45	325
48	4-エトキシフェニル	H	43-57	150
49	3-フェニルプロピル	H	36	150
51	o-ベンジルフェニル	H	13-87	25-150
52	o-ベンジルフェニル	o-ベンジルフェニル	13-87	25-150
53	3-フェニルプロピル	H	37-63	25
54	4-エチルフェニル	H	36-64	25
56	11-ビドロキレチル	H	47	150
57	4-エチルフェニル	H	37-63	375-150
58	1-フェニル	H	15	10
59	o-7-フェニル	H	40	10
60	o-ヘキシル	H	41	10
61	o-デシル	H	48	10
62	2-エトキシエチル	H	28	10-300

表 3 表



R ¹	R ²	阻移率(%)
o-ブチル	H	60
2-プロピルエチル	H	31

0.150mg/kg 腹腔内投与

表 4 表

3-O-o-オクタデシル-2,6-O-(1-メチルエチル)-L-アスコルビン酸の評価

腹腔内投与量(mg/kg)	阻移率(%)
240	71.78 = 74.5
120	66.78, 73.71 = 72.5
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の阻移形態阻移剤としても効果があることを見出した。この阻移活性は、転移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマリン腫瘍(M/O9) 癌(Medison lang (M/O9) carcinoma) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マリン腫瘍転移検査

マリン腫瘍(M/O9) 癌は、異質遺伝子の3A LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腫瘍系はメイソン・リサーチ・インスティテュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass) の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリブリン処理すると、均一な腫瘍組織が得られる。これをRPMI-1640 培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟したM/O9腫瘍はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion) により決定し、

細胞の濃度は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は培養 / 皿あたり成熟細胞 / $\times 10^3$ 値に換算する。M/07細胞は正常な雄性 BALB/C マウスに移植注射する。移植量はマウス / 区当り 0.5 ml (2×10^6 個の細胞) である。移植細胞を接種する3日前に任意に10匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には被検薬 (0.5 ml) を偽注射した。7日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を同5表に示す。毒性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosax) を用いた。表中、第1カラムは被検薬剤を、第2および第3カラムは30日または60日目の群当りの死亡率の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

処置薬剤	群当りの死亡率 (平均±標準偏差)	
	30日目	60日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	1.8±4.6	2.0±1.8
サイトキサン (30mg/kg)*	2.4±1.5	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (33mg/kg)	1.8±1.2	1.6±1.3
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (33mg/kg)		
サイトキサン (30mg/kg)	1.6±0.6	毒性

* サイトキサンは12日目から4日間に腹腔内投与した。

上記の実験における前駆移の成長率は通常以下であった。もつと速く発達する群の例について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第6表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表6 表

処置薬剤**	群当りの死亡率 (平均±標準偏差)
	14日目
エマルホア (対照)	4.2±1.0
アスコルビン酸 (100mg/kg)	3.3±0.6
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30mg/kg)	1.0±0.4
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100mg/kg)	1.3±0.1

** 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD_{50} は400または1000mg/kg以上である。

腺管形成または血管新生に関する3番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延型 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの腎中の切片

部分に、被検薬剤を (ICPA投与の30分前に)、ICPA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはつよりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICPAを投与するのを1日2回、3日間行なったのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で透明、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を測る。再分化の腫瘍としてマウス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10~300mg) を1日に1回または2回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を4~7日まで遅らせた。ICPA (25cc) もそれぞれのラットに1日/回か2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の腺管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法は、コラーゲン凝固時間測定法であり以下のように行なう。

タイプIのコラーゲンをストラヴィツァとユニ

ニ (Sircowick and Mami) (Biochemistry, 10, 3903 (1971)) の方法で牛の関節軟骨から抽出する。このコラーゲンを 0.1M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン溶液を 20 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全な Freund のアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を 6 匹の生れつきの Lewis 雄ラット (Charles River Breeding, 170-200g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。免疫応答を評価するための試験期間中、1 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には後肢溶剤を、1 週間に 3 日間 (月曜日から金曜日まで) 経口的経口飼養で、カルボキシノテトラヒドロキシに溶解して与える。本試験の終わりに (23 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により採取し、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 λ max 492nm 吸収試験法で測定し、タイプ I のコラーゲンを乳化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Arnesen et al., Immunochemistry, 6, 67 (1969))

Andriopoulou et al., Arth Rheum., 19, 612 (1976)) を用いた免疫学的血液凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する凝集反応または凝集促進反応はラジオイソトプ・イヤー・インデックス・アッセイ (radioimmuno assay) (Gostalis, Immunology, 33, 361, (1977)) により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および骨質の増量は、それぞれの匹から 2-3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-O- α -オクタデシル- β -D- α -L-アスコルビン酸および 3-O- α -オクタデシル- β -D- α -L-アスコルビン酸を後肢溶剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減えることはなかった。3-O- α -オクタデシル- β -D- α -L-アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが後肢溶剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 低くなった。3-O- α -オクタデシル- β -D- α -L-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差がなかった。

3-O- α -オクタデシル- β -D- α -L-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、12.5 mg/kg では後肢容量を約 5% 軽減させ、12.5 mg/kg では後肢容量は対照と差がなかった。

2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)- β -D- α -L-アスコルビン酸を用量 12.5 および 25 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33-67%)。3-O-(α -トリフルオロメチルペンシル)- β -D- α -L-アスコルビン酸を 25 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 5 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-O- α -ヘプタデシル- β -D- α -L-アスコルビン酸、2,3-0-ビス-(α -シアノペンシル)- β -D- α -L-アスコルビン酸、3-O-(α -シアノブチル)- β -D- α -L-アスコルビン酸、3-O-(α -シアノペンチル)- β -D- α -L-アスコルビン酸および 5,6-0-(α -デシルエチリデン)- β -D- α -L-アスコルビン酸。

本発明化合物を眼害形成阻害剤として利用する場合、経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1) 式の化合物の濃度を 1 匹以上の服用される動物と許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその部分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、動物、デンプン、所沢剤およびその他の所望に応じた賦形剤と許容される賦形剤の混合物を、点注成

112658-131978 (21)

分をそれぞれが100~500割合のように規則
に付随する。規則には、ノ用量より少量か数分の
ノ量を用いる場合は、別添をつけること。片断
の投与用には、薬物を用途または薬品として受
与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬
物単位用量は、該管形成を阻害するのに有効なだ
けの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。
哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体
重当り10~1000mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代 理 人 弁 理 士 岩 崎 光 雄

第1頁の続き

Int. Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407/04		—
307/00		7043-4C
317/00)		7432-4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043-4C
209/00)		6807-4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043-4C
317/00		7432-4C
209/00)		6807-4C

②発 明 者 ラッセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アプト1-B3475番
地

③発 明 者 ジェス・アール・ビュリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

④発 明 者 ステフエン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

⑤発 明 者 ジョセフ・ダブリエ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360